

塞栓源の検索

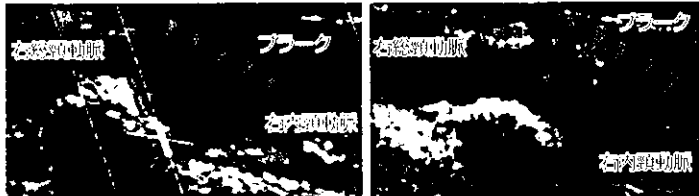
長束 一行 (国立循環器病センター)

塞栓源であることが 明らかな病態

脳塞栓症の塞栓源として明らかなものは、①頸動脈などの頭蓋外および頭蓋内の主幹動脈の粥腫、②大動脈の粥腫、③心腔内血栓、④感染性心内膜炎における弁の疣贅、⑤奇異性脳塞栓の原因となる右-左シャントと深部静脈血栓、⑥心房中隔瘤があげられる。これら以外にも、大動脈弁輪の石灰化、僧帽弁逸脱、ストランドなどが脳梗塞との関連性について検討されたが、有意な結果は出ていない。

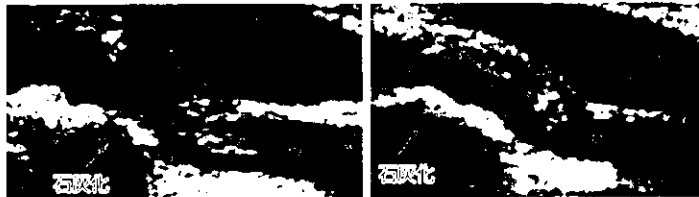
部位により異なる 塞栓源の検出法

頭蓋内動脈および頭蓋外頸動脈 非侵襲的検査とし



①1日目

②2日目

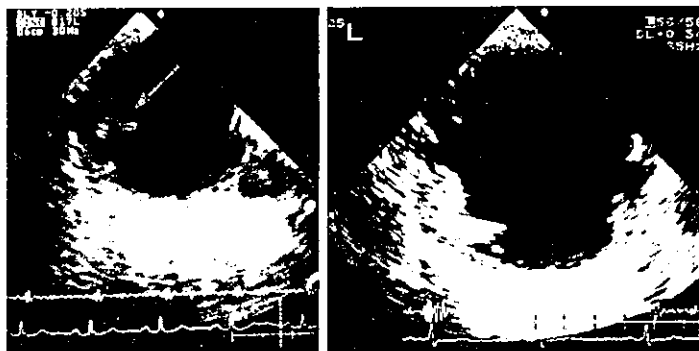


③8日目

④9日目

①短期間でプラークの崩壊が認められた例

入院当日に低輝度の大きなプラークが認められたが(①②)、8日目にプラークの輝度が上昇し一部可動性の部分が認められ(③の矢頭)、9日目に可動性の部分は消失した(④の矢頭)。



②経食道心エコーで見た大動脈の粥腫
左図矢印の部分は可動性となっている。

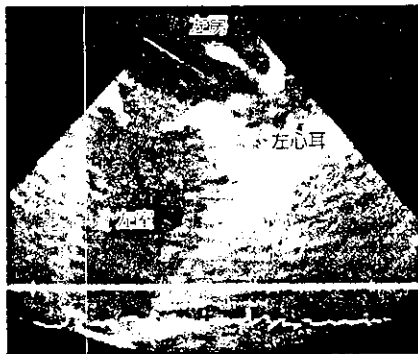
てはMRA、ヘリカルCT、超音波検査があるが、ゴールドスタンダードはまだ血管撮影となっている。それぞれ一長一短で、MRAは三次元的にあらゆる方向から見る事が可能であるが、狭窄を過大評価するおそれがある。ヘリカルCTも三次元的にどの方向からでも見ることができるが、解像度が少し低い。超音波検査は頭蓋外頸動脈では最も解像度が高く、組織性状も推測可能であるが、石灰化があると見えにくいし、検者の手技により所見に差が出る。超音波検査は短期間に繰り返し検査可能であることも大きなメリットで、急性期に大きく形状が変わり塞栓源であることが明らかとなった症例も見つかっている(①)。

大動脈の粥腫 現在最も普及しているのは経食道心エコーである。解像度が高く、リアルタイムに観察できるため、可動性プラークの診断も可能である(②)が、上行大動脈が見にくく、false negativeとなるおそれもある。CTは大動脈弓全体を観察できるが、解像度が落ちる。

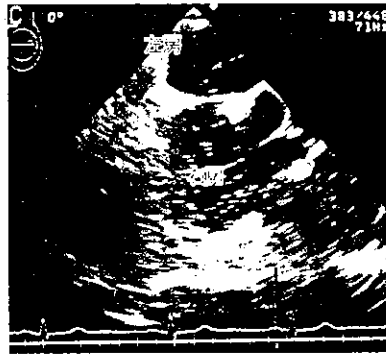
心腔内血栓 心腔内血栓、特に左心耳内の血栓については経食道心エコーが最も精度が高い(③)。経胸壁心エコーでも見つかることはあるが、かなり検出率が劣る。このほかにはCTでも心腔内血栓が検出可能であるが、経食道心エコーと比べると分解能が落ちる。

疣贅 経胸壁心エコーで診断できる場合もあるが、経食道心エコーが最も診断精度が高い。

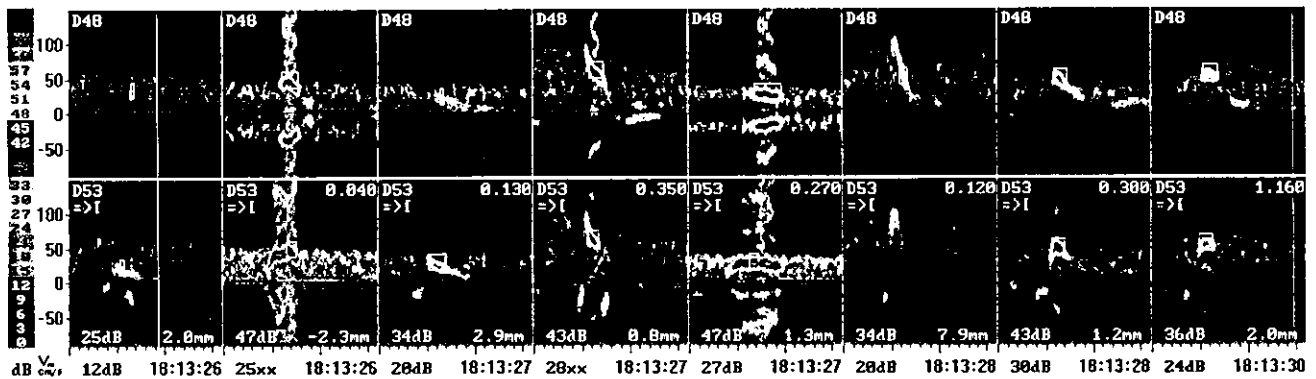
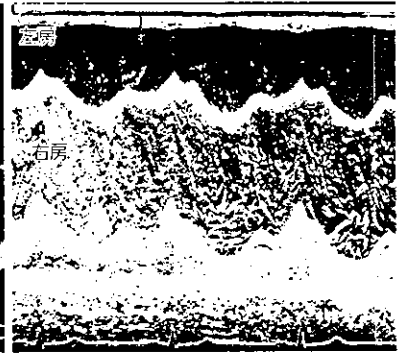
右-左シャント(卵円孔開存など) 非侵襲的検査法としては、経食道心エコー、経頭蓋ドプラ(TCD)があげられる。経食道心エコーでは、卵円孔そのものをBモードで検出できることもあるが、基本的にはair bubbleを静注して右房からすぐに左房にbubbleが流入することで確認する(④)。TCDでの診断は、中大脳動脈などの頭蓋内動脈の血流を連続的にモニターしながらair bubbleを静注し、bubbleがembolic signalとしてとらえられることで診断する(⑤)。診断精度としてはTCDが勝るといふ欧米の報告もあるが、日



③ 経食道心エコーでとらえられた心腔内血栓
矢印の左心耳内に血栓が充満している。



④ 卵円孔開存例での経食道心エコー所見
右房から左房に air bubble が流れ込んでいる。



⑤ TCDによる air bubble の検出

Doppler spectrum 上、短い高輝度信号 (HITS) としてとらえられ、ピュッという信号音が聴取できる。

本人はTCDが施行できない症例も多く、わが国では経食道心エコーがやや勝っているという報告が多い。

奇異性塞栓症の塞栓源

卵円孔開存は健常者でも 10 ~

20% に見つかるため、奇異性塞栓症であるかどうかの診断には塞栓源となる深部静脈血栓の有無が大きな意味をもつ。深部静脈血栓の診断法には、血管撮影、RI 静脈造影、超音波検査、MRA があげられる。血管撮影が現在のところゴールドスタンダードとなっているが、侵襲的で繰り返して行うことはできない。RI 静脈造影は同時に肺梗塞の診断が可能であるという利点があるが、下腿の小さな血栓を診断することはできない。超音波検査は下腿の筋枝静脈まで検索でき、壁血栓まで検出することができるが検査に習熟する必要がある (6)。MRA は最近注目されている方法で、下腿の筋枝静脈まで検出可能で診断精度も高いといわれている。

心房中隔瘤

経食道心エコーで診断する。いろいろな診断基準があるが、われわれの施設では振幅が 10 mm 以上、瘤の幅が 10 mm 以上あるものを心房中隔瘤としている。

⑥ 下肢静脈エコーでとらえられた、ヒラメ筋静脈内の深部静脈血栓



経食道心エコーが有用だが合併症に注意!

頭蓋内、頭蓋外頸動脈以外の塞栓源の検索には、心腔内血栓、疣贅、右-左シャント、心房中隔瘤、大動脈弓部の粥腫が一度の検査ですべて検査可能な経食道心エコーが、最も優れている。その結果複数の塞栓源が見つかることも多く、塞栓源が多いほうが再発の危険性も高いといわれているため、塞栓症の場合はなるべく経食道心エコーを行うことが勧められる。しかし、一方では経食道心エコーは完全に非侵襲的とはいえない検査であり、合併症の危険性もあるので、その点も踏まえたうえで検査の適応を決める必要がある。

IV-1. 頸動脈エコーにより何が分かるか

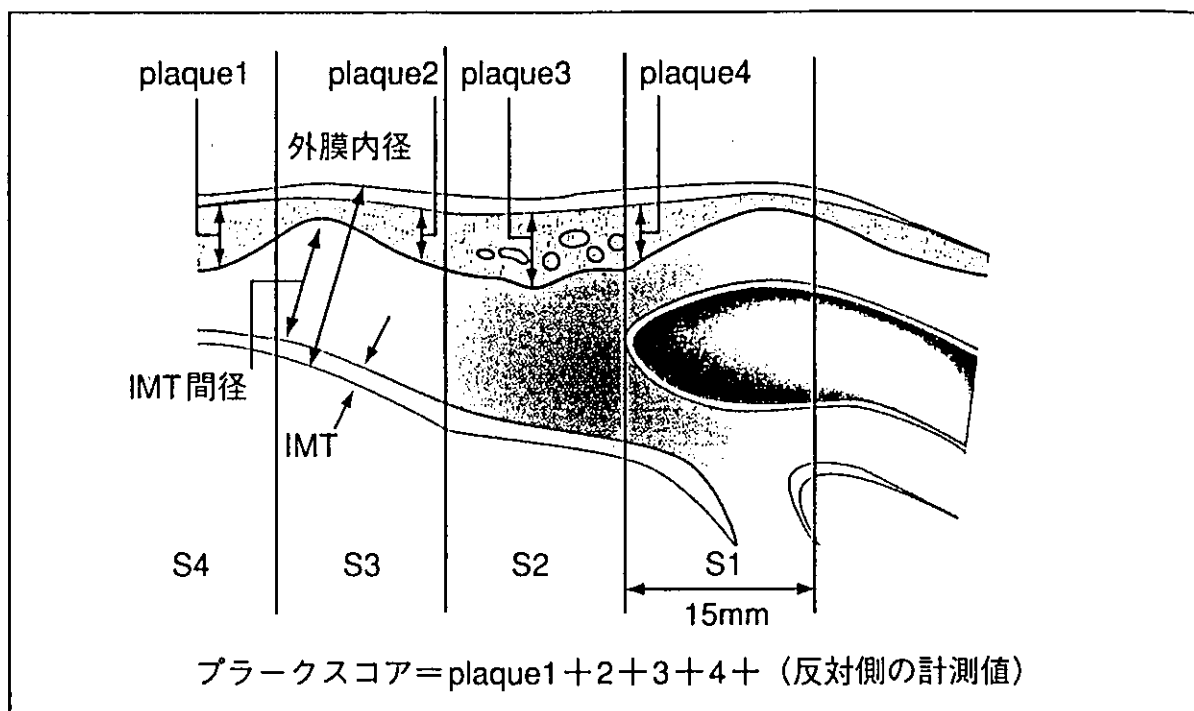
超音波診断機器の進歩により、0.1mm程度の非常に詳細な変化までとらえられるようになってきたが、超音波の性質上、詳細な画像を得ようとする高周波数のプローブを用いる必要があり、高周波数の超音波は体表近くしか見ることができない。しかし幸いなことに頸動脈は体の中で最も体表に近いところを通る太い動脈であり、全身動脈硬化をよく反映することが証明されており、平成13（2001）年度には労働災害保険法の健康診断の2次検診にも加えられた。従って頸動脈エコーの意義としてはまず、全身の動脈硬化を評価するためのwindowとしての意義がある。

もう一つの意義は、脳に血液を送り込む血管であるために脳血管障害の病態を知る手がかりが得られるということにある。国立循環器病センターでは脳血管障害の診断にあたって、CTの次に行う必須の検査として定着している。

IV-2. 全身の動脈硬化の指標として何がよいか

パラメータとしては、intima-media thickness (IMT)、プラークスコア (plaque score)¹⁾、Salonenの分類²⁾がよく用いられている。

IMTは内中膜複合体の厚さであるが、どこを計測するのか、平均値を取るのか、最大値を取るのかと様々な要素がある。まずどこを測るかについては、欧米では総頸動脈、分岐部、内頸動脈の3カ所で測定している施設もあるが、日本人では分岐部が高位にあるため内頸動脈が深い位置にあることが多く、全員が内頸動脈のIMTを計測できるわけではない。日本の報告では総頸動脈で計測していることが多いが、総頸動脈のどこで測るかについても一定していない。我々の施設ではこれまで両側総頸動脈の分岐部から1~2cm心臓側で、プラークのない部分で計測を行ってきた。しかし、最近ではIMTの最も厚いところをmax-IMTとして計測する方がよいのではないかという意見が多くなり、検討されている。また1カ所だけでなく、3カ所程度計測し平均値をとる方法も多く用いられてきている。



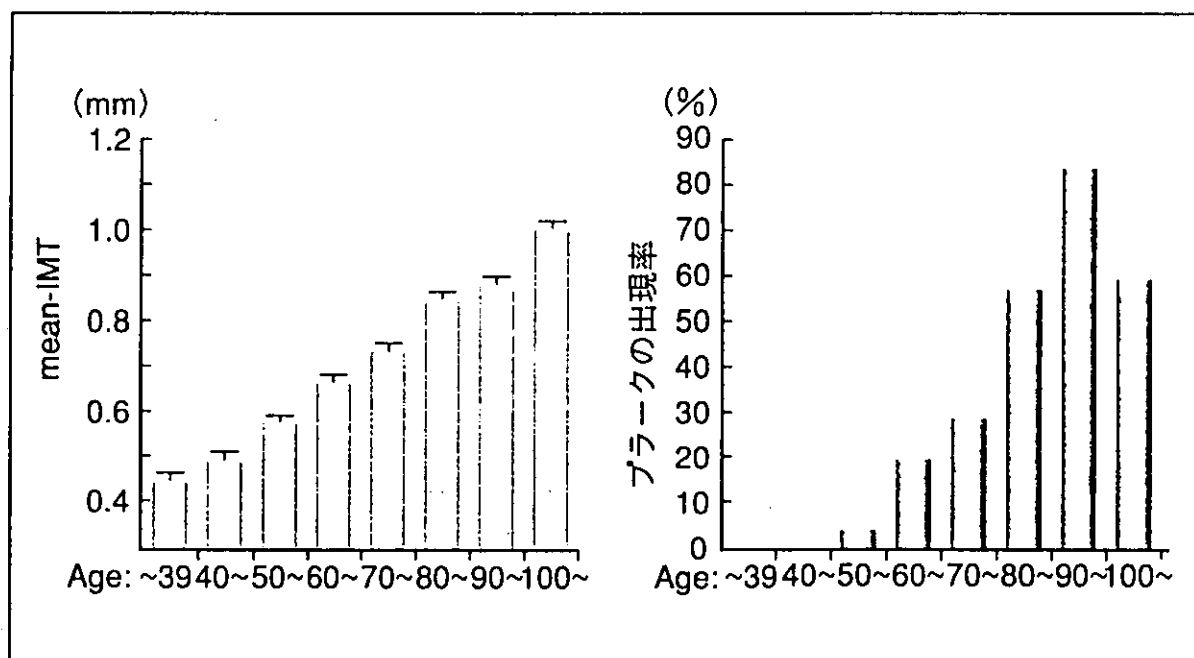
図IV-1 プラークスコアの計測法

プラークスコアはHandaら¹⁾が提唱したパラメータで、頸動脈を4つの部位に分割し（図IV-1）、それぞれの部分の最も大きいプラークの高さをすべて加算したものである。プラークの基準として1.1mm以上の厚みのあるものと規定している。高脂血症など動脈硬化のリスクファクターとの関連、冠動脈硬化との関連などが報告されている。Salonenの分類は、①IMTの肥厚もない正常群、②IMTの肥厚のみ、③プラークが認められるが有意狭窄はない、④有意狭窄がある——と4群に分ける分類である。

それぞれ一長一短があり、IMTは動脈硬化のほとんどないような症例でも計測可能であるが、動脈硬化が強い症例では差が出にくくなる。プラークスコアは軽症例でプラークがなければ差が出ないが、重症例を評価することができる。Salonenの分類は軽症例も重症例も評価できるが、4段階の大雑把な分類しかできない。それぞれのパラメータを目的に合わせて用いる必要がある。

IV-3. 動脈硬化のパラメータに影響を与える因子

加齢



図IV-2 IMT, プラークの出現率に対する年齢の影響³⁾

年齢は動脈硬化を進行させる最も強い因子である。これまでのIMTやプラークスコアなどのパラメータと危険因子との関連を調べた報告でも、すべて加齢は有意な独立した危険因子となっている。Hommaら³⁾は危険因子を持たない日本人を対象とした調査で、年齢とIMT、プラークの出現頻度について報告している(図IV-2)。この報告でのIMTと年齢の相関は非常に高く、 $IMT = (0.009 \times \text{年齢}) + 0.116$ という式で健常者の年齢別正常値が求められるとしている。

性差

性差もほとんどの報告で有意差が示されており、男性の方がIMTが厚い⁴⁾。女性の方がIMTが薄いのは、性ホルモンにより女性は動脈硬化から保護されているためと考えられている。またリスクファクターの関与の仕方にも性差があるとの報告もあり、Stensland-Buggeら⁵⁾はIMTの肥厚に中性脂肪は女性のみに影響があるが、運動や喫煙は男性にのみ影響があるとしている。

高血圧

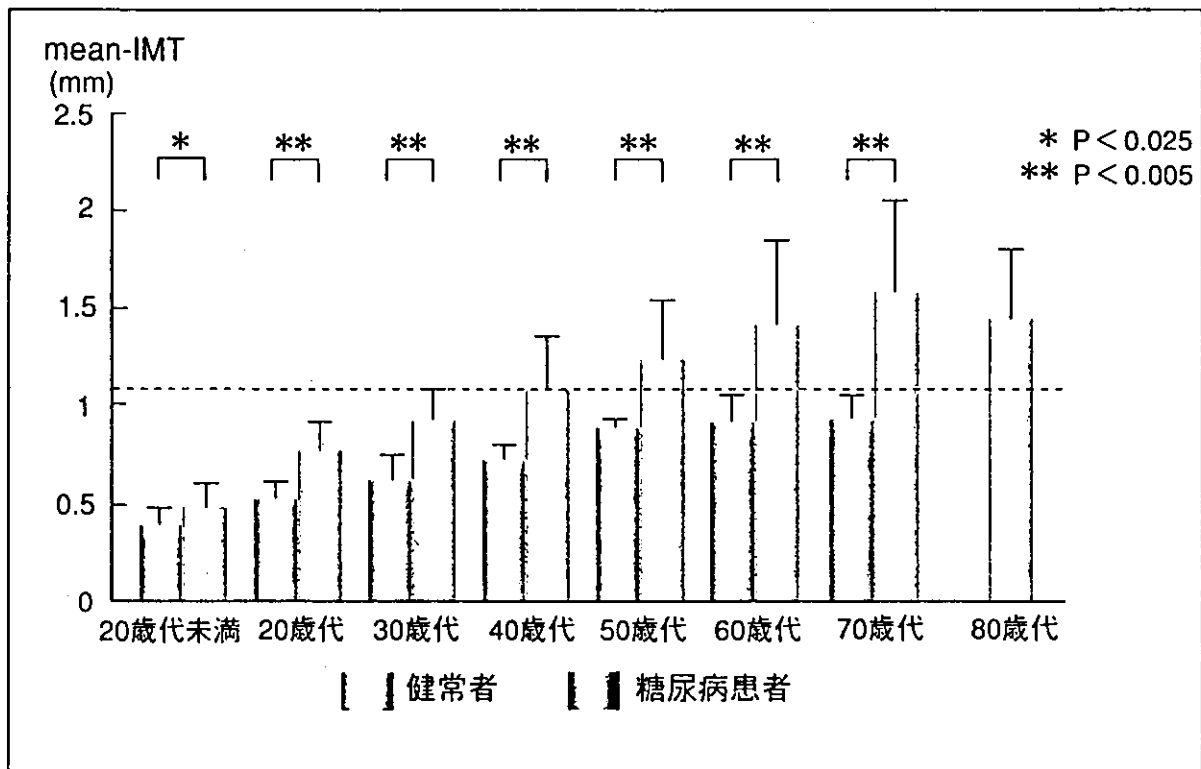
	IMT	ブランクスコア
年齢	< 0.0001	0.0003
収縮期血圧	0.0009	0.0379
拡張期血圧	0.2282	0.7736
空腹時血糖	0.1498	0.4794
総コレステロール	0.0242	0.2436
中性脂肪	0.4439	0.8838
HDLコレステロール	0.0384	0.6978

※多重回帰による

表IV-1 リスクファクターとIMT, ブランクスコアとの関連

高血圧は動脈硬化の代表的な危険因子であり、脳血管障害の最も重要な危険因子でもある。IMTとの関連では、通常の高血圧の基準を満たすものだけでなく、高齢者の収縮期のみの高血圧でもIMTは肥厚していると報告されている⁶⁾。国立循環器病センターのデータでも拡張期よりもむしろ収縮期血圧の方が影響が大きかった(表IV-1)。日内変動との関連もあるとされている。さらに最近は脈圧が話題となっているが、血圧よりも脈圧の方がIMTとの関連が強いとの報告

糖尿病

図IV-3 糖尿病患者と健常者における年齢とmean-IMTの関係⁸⁾

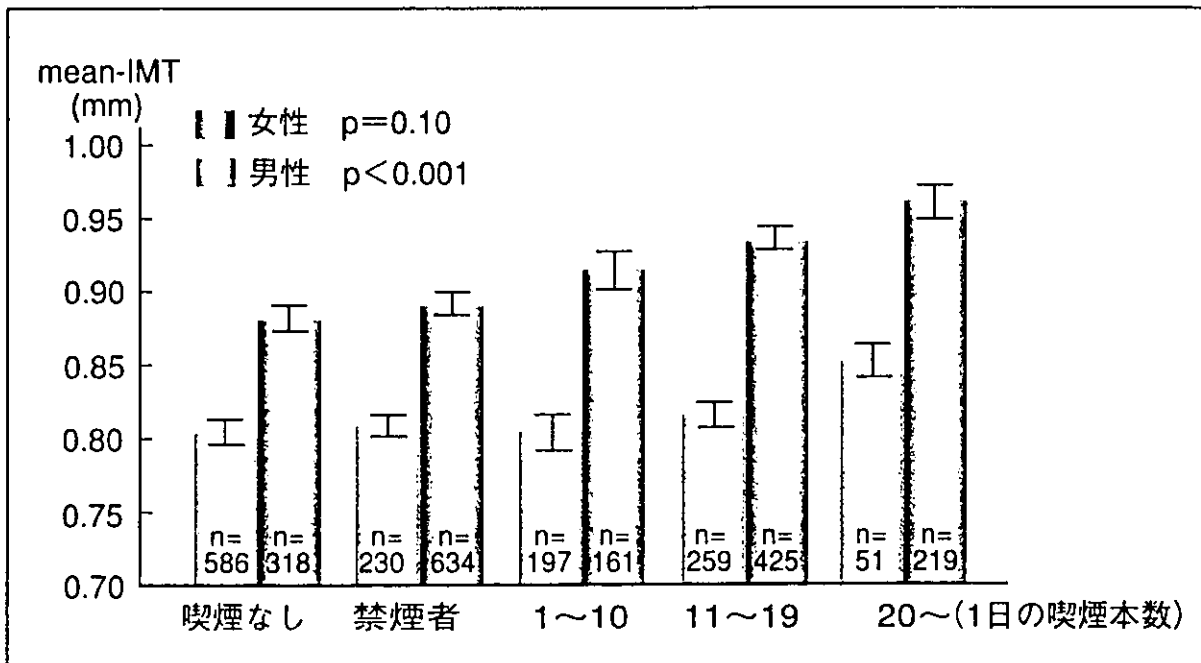
もある⁷⁾。

糖尿病とIMTの関連についても多くの研究報告がある。Kawamoriら⁸⁾は健常者と糖尿病患者のIMTを年代ごとに比較し、糖尿病患者では加齢とともに肥厚するカーブが急峻で、健常者に比し20年早くIMTが肥厚していると報告している(図IV-3)。また山崎らは糖尿病患者のIMTの経年変化を分析し、HbA1c値とnon HDLコレステロール値がIMTの肥厚に影響し、HbA1c値を下げることによりIMTの肥厚を抑制できるとしている⁹⁾。

高脂血症

高コレステロール血症については1988年にPoliら¹⁰⁾がIMTの肥厚と関連することを報告し、1990年にはHandaら¹¹⁾がプラークスコアと関連することを報告している。その後、家族性高脂血症、Lp (a)、oxidated LDAとの関連など多くの報告がある。先に述べたようにリスクファクターに性差が影響する可能性があり、Mannamiら¹²⁾は日本人を対象にした検討で、男性ではHDLコレステロールが頸動脈硬化危険因子となっているが、女性では有意な関連が認められなかったとしている。

喫煙



図IV-4 mean-IMTに対する喫煙の影響⁵⁾

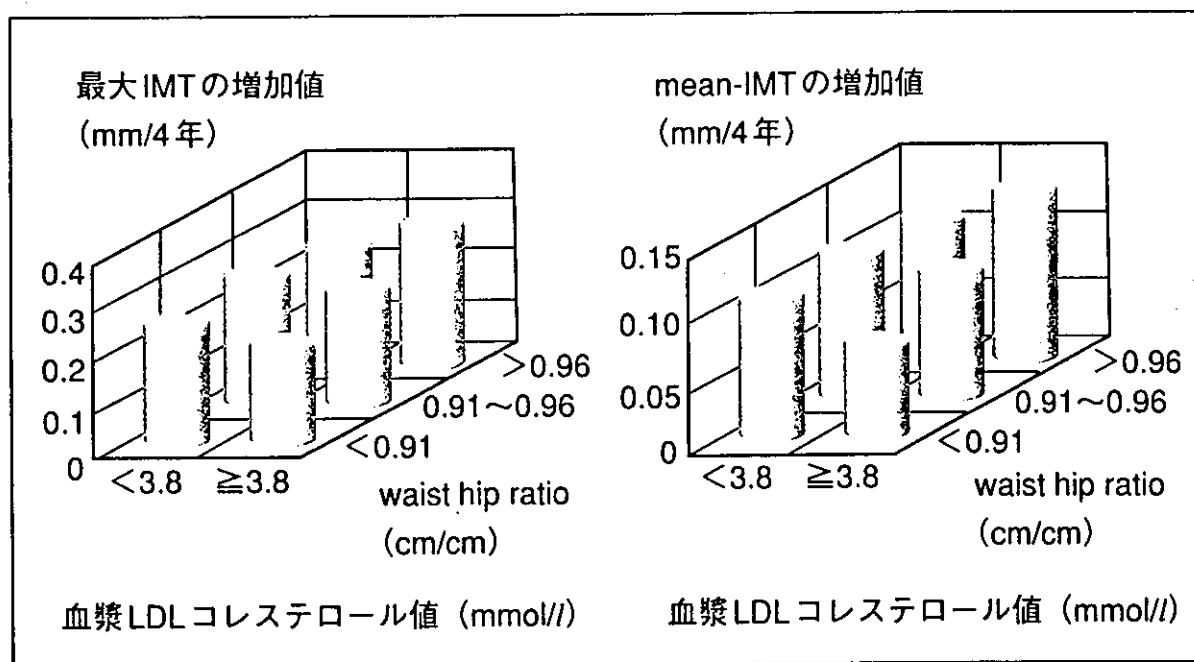
喫煙に関しても、IMT肥厚の危険因子であることが知られている。O'Learyら¹³⁾はCardiovascular Health Studyで5,117名のIMTを計測し、喫煙が独立した危険因子であることを、Stesland-Buggeら⁵⁾は

ノルウェーのコホート研究で3,128名を対象として調査したところ、男性でのみIMTとの関連が得られたと報告している（図IV-4）。またHowardら¹²⁾は受動喫煙でもIMTの肥厚に影響を及ぼすとしている。

アルコール

アルコールと動脈硬化に関しては複雑に種々の因子がからんでいる。アルコールは血圧と中性脂肪を上昇させるが、一方ではHDLコレステロールを上昇させ動脈硬化を抑える働きもあるといわれている。多くの研究でアルコールはIMTの肥厚に影響する可能性のある因子として解析されているが、独立した危険因子として明らかにされた報告は少ない。Kauhanenら¹³⁾は大量飲酒者で頸動脈の動脈硬化の進展が早いと報告しているが、かなりの大量飲酒者であり日本人にも当てはまるかどうかは不明である。

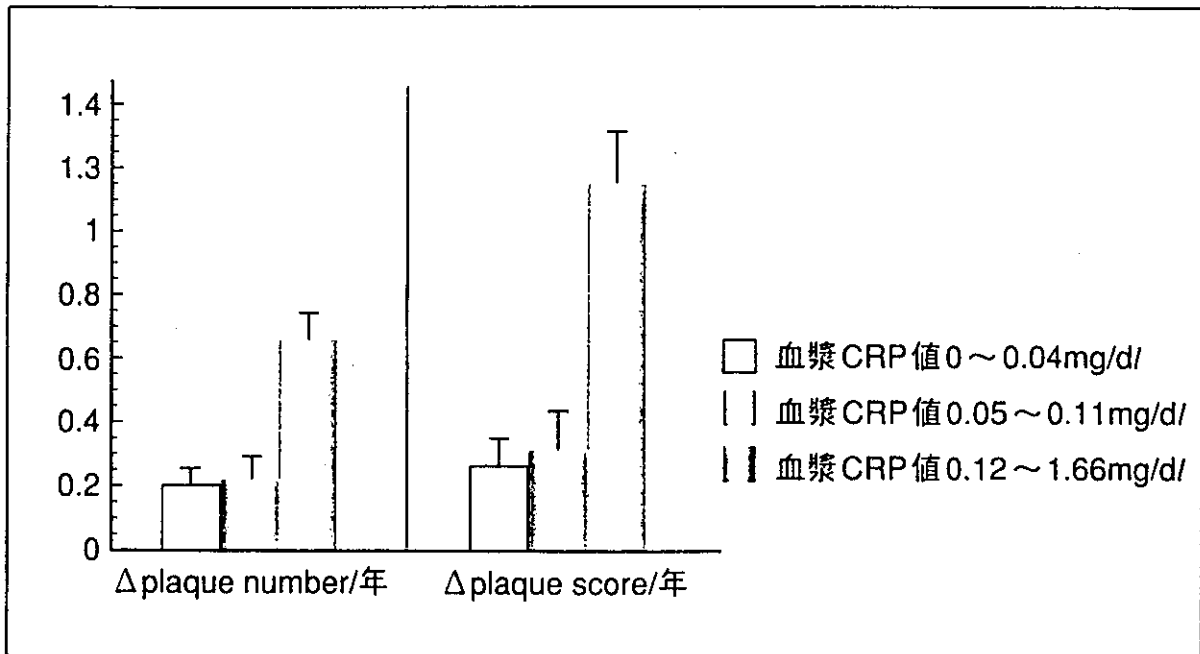
肥満



図IV-5 肥満とIMTの関連¹⁴⁾

肥満に関しては我々の施設において以前body mass indexとの関連について検討したが、有意な関連は認められなかった。しかし、Lakkaら¹⁰⁾はwaist hip ratioを用いて検討し、4年間のfollow upでのIMTの肥厚との間に有意な関連があることを示している(図IV-5)。

炎症反応・感染症



図IV-6 血漿CRP値と頸動脈硬化の進展との関連

近年、炎症反応と動脈硬化の進展との関連が注目されている。Hashimotoら¹⁵⁾は高感度CRPの測定を行った症例で平均3年の頸動脈エコーによる追跡調査を行ったところ、高感度CRPの値が高い群でプラークの進展が有意に強かったと報告している(図IV-6)。スタチン製剤の抗動脈硬化作用も抗炎症作用が仲介していると考えられている。炎症反応が動脈硬化進展の原因であるのか結果であるのかはまだ明らかではないが、感染症と動脈硬化との関連についても興味深い報告が多い。Kiechlら¹⁶⁾は慢性感染症の有無と頸動脈病変との関連について検討し、慢性気管支炎や慢性尿路感染を有する症例で頸動脈硬化の進展が早いことを指摘している。また呼吸器感染を起こす*Chlamydia pneumoniae*菌は動脈硬化の病巣に菌の一部がよく見つかることが報告されており、この菌の抗体陽性者もIMTが肥厚しているという報告がある¹⁷⁾。

その他

1) ホモシステイン

ホモシステインは血管内皮細胞に障害を与える因子として古くから指摘されていたが、血中濃度と動脈硬化との関連が最近明らかとなり、さらにIMTとの関連も明らかとなった。ホモシステインの血中濃度にはビタミンB₁₂と葉酸が関与しており、これらの摂取量が動脈硬化性疾患の発症と関連するといわれているが、Passaroら¹⁸⁾の報告では葉酸やビタミンB₁₂の血中濃度とIMTの肥厚とは相関がなく、ホモシステイン代謝酵素の遺伝子多型と関連しているとのことである。

2) 遺伝子多型

遺伝子多型は様々な分野で注目されているが、IMTとの関連ではアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme : ACE)の遺伝子についての報告¹⁹⁾と、前項に記載したホモシステインの代謝酵素の遺伝子に関する報告がある。今後この方面の研究は急速に進歩するものと考えられている。

3) 性ホルモン

女性ホルモンは動脈硬化の進展を阻止すると考えられている。閉経は脂質代謝に影響を与え、中性脂肪やLDLコレステロールの上昇とHDLコレステロールの低下をもたらす。これらの脂質代謝の変化が動脈硬化を進展させる一因と考えられている。従って女性は閉経後動脈硬化が急激に進展する可能性があるわけであるが、このことを証明した報告はない。しかし閉経後のホルモン補充療法が心血管疾患の発症を予防することが明らかとなっており、頸動脈の動脈硬化も抑制されることが明らかとなりつつある²⁰⁾。この他に出産回数と頸動脈硬化についても検討がなされており、出産回数が多いほど頸動脈硬化の進展が早いとの報告があるが、この現象も性ホルモンとの関連が示唆されている²¹⁾。

IV-4. リスクファクターおよび動脈硬化性疾患と各種パラメータとの関連

	IMT		プラークスコア		総頸動脈内径	
	t value	p value	t value	p value	t value	p value
年齢	11.803	< 0.0001	12.869	< 0.0001	6.428	< 0.0001
性別	3.266	0.0011	4.839	< 0.0001	7.804	< 0.0001
HT	6.308	< 0.0001	6.527	< 0.0001	9.764	< 0.0001
DM	3.52	0.0004	5.113	< 0.0001	0.326	0.7441
HL	2.842	0.0045	3.443	0.0006	0.013	0.9893

有意差なし, HT : 高血圧, DM : 糖尿病, HL : 高脂血症

表IV-2 各種パラメータとリスクファクターの関係

	IMT		プラークスコア		総頸動脈内径	
	t value	p value	t value	p value	t value	p value
年齢	10.657	< 0.0001	10.087	< 0.0001	5.442	< 0.0001
性別	1.657	0.0978	2.197	0.0282	6.414	< 0.0001
IHD	2.019	0.0437	6.612	< 0.0001	-0.004	0.9971
ASO	4.459	< 0.0001	9.083	< 0.0001	0.732	0.4644
AA	2.691	0.0072	3.415	0.0007	6.31	< 0.0001
CI	5.704	< 0.0001	5.607	< 0.0001	1.187	0.2853

IHD : 虚血性心疾患, ASO : 閉塞性動脈硬化症, AA : 大動脈瘤,
CI : 脳硬塞, 有意差なし

表IV-3 各種パラメータと動脈硬化性疾患との関係

当センターでのリスクファクターおよび動脈硬化性疾患と頸動脈エコーで得られたパラメータとの関連を示す (表IV-2, 3).

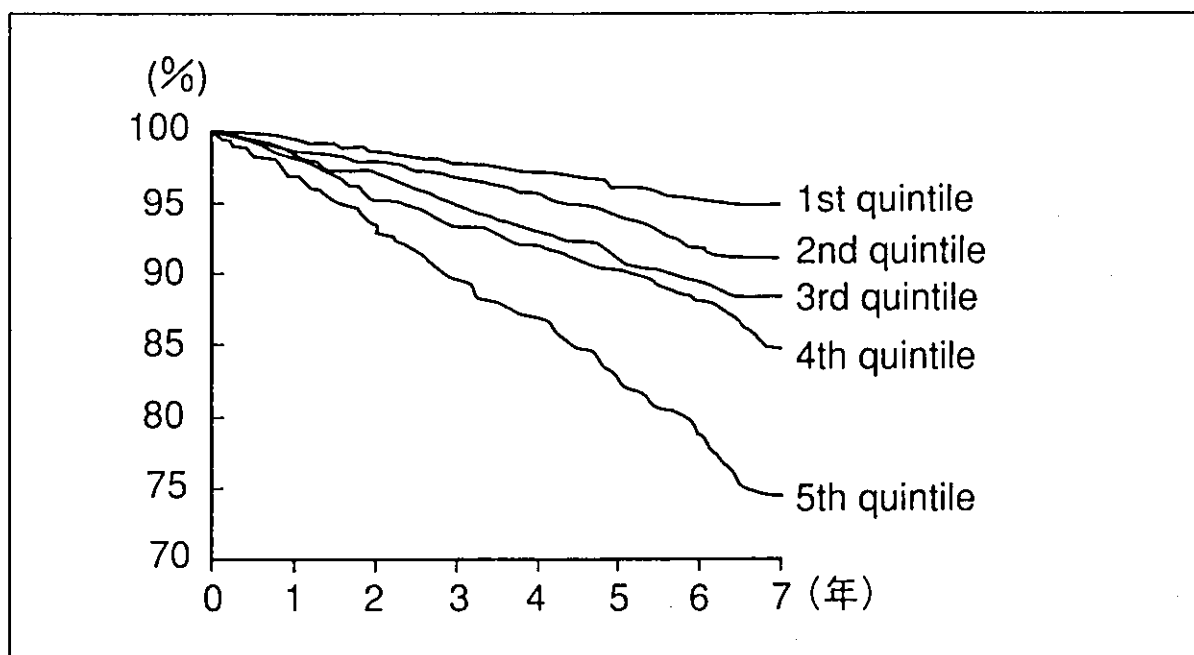
IMTとプラークスコア

代表的な動脈硬化のリスクファクターである高血圧, 糖尿病, 高脂血症は, 多変量解析で見ても, それぞれ独立したIMT肥厚とプラークスコア増加に対する危険因子であることが分かる. また動脈硬化性疾患についても同様のことがいえる.

総頸動脈内径

IMTおよびプラークスコアといった粥状硬化を反映すると考えられるパラメータの他に, 我々の施設では総頸動脈の内径を計測している. 総頸動脈の内径は粥状硬化のパラメータとは異なり, 糖尿病や高脂血症とは関連がなく, 年齢・性別・血圧のみと関連し, 意義の異なるパラメータであることが分かる (表IV-2). 動脈硬化性疾患との関連を見ても冠動脈疾患や閉塞性動脈硬化症 (ASO: arteriosclerosis obliterans) とは関連がなく, 大動脈瘤との関連があることから拡張性の動脈硬化を反映するのではないかと考えている (表IV-3).

IV-5. 動脈硬化性疾患の予測



図IV-7 IMTと心筋梗塞または脳梗塞の発生率²²⁾

危険因子や動脈硬化性疾患との関連と頸動脈の粥状硬化病変との関連は前述のごとく明らかであるが、最近さらに長期のfollow up studyにより頸動脈病変が動脈硬化性疾患発症の予測因子となり得ることが分かってきた。O'Learyら²³⁾は65歳以上を対象として平均6.2年間follow upしたところ、IMTが厚い群ほど心筋梗塞や脳卒中が多かったと報告している(図IV-7)。またCAFES-CAVE study²⁴⁾でも10年間のfollow upが行われ、頸動脈と大腿動脈の動脈硬化病変が心血管疾患の独立した危険因子であることが示されている。

文献

1. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke*. 1990;21:1567-1572.
2. Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, et al: Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arterioscler*. 1988;8:788-792.
3. Homma S, Hirose N, Ishida H, et al: Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*. 2001;32:830-835.
4. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke*. 1996;27:224-231.
5. Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O, et al. Sex differences in the relationship of risk factors to subclinical carotid atherosclerosis measured 15 years later. The Tromso study. *Stroke*. 2000;31:574-581.
6. Bots ML, Hofman A, de Bruyn AM, et al. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam elderly study. *Atherosclerosis and thromb*. 1993;13:64-69.
7. Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, et al. Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population. The EVA study. *Stroke*. 1999;30:550-555.
8. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 1992;15:1290-1294.
9. 山崎義光, 見玉峰男, 鎌田武信. 頸動脈超音波断層法からみた動脈硬化症の進展因子とその対策. *Medicine*. 1996;33:16-319.

10. Poli A, Tremoli E, Colombo A, et al. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis*. 1988;70:253-261.
11. Mannami T, Konishi M, Baba S, et al. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke*. 1997;28:518-525.
12. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998;279:119-124.
13. Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, et al. Pattern of alcohol drinking and progression of atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 1999;19:3001-3006.
14. Lakka TA, Lakka HM, Salonen R, et al. Abdominal obesity is associated with acceleration progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis*. 2001;154:497-504.
15. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2001;104:63-67.
16. Kiechl S, Egger G, Mayr M, et al. Chronic infection and the risk of carotid atherosclerosis. Prospective results from a large population study. *Circulation*. 2001;103:1064-1070.
17. Schmidt C, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Chlamydia pneumoniae seropositivity is associated with carotid artery intima-media thickness. *Stroke*. 2000;31:1526-1531.
18. Passaro A, Vanini A, Calzoni F, et al. Plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase mutation and carotid damage in elderly healthy women. *Atherosclerosis*. 2001;157:175-

- 180.
19. Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F, et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney International*. 2000;57:561-569.
 20. Westendorp ICD, In 't Veld BA, Bots ML, et al. Hormone replacement therapy and intima-media thickness of the common carotid artery. The Rotterdam study. *Stroke*. 1999;30:2562-2567.
 21. Humphries KH, Westendorp ICD, Bots ML, et al. Parity and carotid artery atherosclerosis in elderly women. The Rotterdam study. *Stroke*. 2001;32:2259-2264.
 22. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
 23. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis*. 2001;156:379-387.